

Niewydolność serca

Danuta Czarnecka, Kalina Kawecka-Jaszcz i Michał Zabojszcz

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wstęp

Objawowa niewydolność serca występuje u 0,4–2% populacji ogólnej Europy, przy czym obserwuje się znaczną zmienność w zależności od wieku i grupy etnicznej. Ocenia się, że liczba chorych z niewydolnością serca w Europie wynosi około 10 milionów, natomiast w Polsce — ponad pół miliona. Jej występowanie wzrasta wraz z wiekiem, obejmując 6–10% populacji powyżej 65. roku życia. Za rosnącą częstość niewydolności serca częściowo odpowiada starzenie się społeczeństw Europy. W odróżnieniu od innych chorób sercowo-naczyniowych wzrasta także śmiertelność związana z niewydolnością serca, a rokowanie jest niepomyślne. Połowa chorych z nowo rozpoznaną niewydolnością serca umiera w ciągu 4 lat, a ponad 50% z ciężką niewydolnością serca — w ciągu roku od diagnozy [1]. Wyniki dostępnych badań nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, czy płeć wpływa na przeżywalność chorych z niewydolnością serca. Schorzenie to jest również główną przyczyną hospitalizacji osób po 65. roku życia, a odsetek ponownych przyjęć do szpitala w ciągu 6 miesięcy sięga 16%. Niepokojącym zjawiskiem jest stale rosnąca liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Epidemiologia

Zapadalność na niewydolność serca oraz częstość jej występowania są podobne u kobiet i mężczyzn. W młodszych grupach wiekowych przeważają jednak mężczyźni, natomiast w wieku podeszłym — kobiety. W populacji Framingham, po

uwzględnieniu wieku, częstości występowania niewydolności serca w populacji powyżej 45. roku życia oszacowano na 2,5% u kobiet i 2,4% u mężczyzn [2]. Podobną częstość występowania (2,5% u mężczyzn i 2,4% u kobiet) objawów niewydolności serca z towarzyszącym upośledzeniem funkcji lewej komory opisano w grupie chorych w wieku 45–74 lat [3]. W badaniach przekrojowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wśród 817 osób w wieku 70–84 lat dysfunkcję skurczową lewej komory (ocenianą echokardiograficznie) stwierdzono u 7,5% badanych, zdecydowanie częściej u mężczyzn (12,8%) niż u kobiet (2,9%), przy czym dominowała łagodna dysfunkcja z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynoszącą średnio około 48% [4]. Częstość jej była 2-krotnie większa u osób powyżej 80. roku życia, również z przewagą u badanych płci męskiej.

Etiologia

Ze względu na skuteczne leczenie wad zastawkowych serca oraz poprawę rokowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca udział poszczególnych chorób w etiologii niewydolności serca zmienił się w ciągu ostatnich lat. W 80% przypadków przyczyną niewydolności serca jest nadciśnienie tętnicze i/lub choroba niedokrwienna serca. Również rosnąca liczba przypadków cukrzycy typu 2 istotnie wpływa na częstość występowania tej choroby [5].

Kobiety z niewydolnością serca są starsze, częściej chorują na cukrzycę, rzadziej przyczyną niewydolności serca jest u nich choroba niedokrwienna serca, a częściej zmiany związane z nadciśnieniem tętniczym oraz wadami zastawkowymi. U kobiet częściej niż u mężczyzn nie udaje się ustalić przyczyny niewydolności serca. Wydaje się, że kobiety są bardziej wrażliwe na działanie takich substancji kardiotoksycznych, jak alkohol oraz należą do grupy wyższego ryzyka patologii immunologicznych

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Danuta Czarnecka
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego IK CMUJ
ul. Kopernika 17, 31–620 Kraków
tel. (0 12) 424 73 00; faks (0 12) 424 73 20
e-mail: dczarnecka@interia.pl

(zaburzenia występujące w przypadku kardiomiopatii okołoporodowej) [6].

Nadciśnienie tętnicze

W *Framingham Heart Study* obejmującym 5 000 osób w wieku 40–89 lat obserwowanych przez ponad 20 lat (średnio 14,1 roku) ryzyko rozwoju niewydolności serca u chorych na nadciśnienie tętnicze wzrosło 2-krotnie u mężczyzn oraz ponad 3-krotnie u kobiet. Nadciśnienie, po uwzględnieniu choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, cukrzycy, przerostu lewej komory oraz zastawkowej wady serca, pozostaje głównym czynnikiem ryzyka niewydolności serca. Im wyższy poziom ciśnienia, tym większe ryzyko. Występowanie nadciśnienia tętniczego odpowiadało za 59% przypadków niewydolności serca u kobiet oraz 39% u mężczyzn [7]. W badaniu SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) obejmującym chorych z LVEF poniżej 35% z towarzyszącymi objawami niewydolności serca nadciśnienie tętnicze obserwowano u 55% kobiet i 39% mężczyzn [8]. Znaczenie właściwej kontroli nadciśnienia tętniczego jest oczywiste zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. U kobiet po menopauzie właściwe leczenie nadciśnienia może zmniejszać ryzyko wystąpienia udaru mózgu o 38%, zawału serca o 25% i śmiertelność całkowitą o 11% [9].

Otyłość i cukrzyca

Dane z *Framingham Heart Study* wskazują, że niewydolność serca występuje ponad 2-krotnie częściej u mężczyzn i 5-krotnie częściej u kobiet chorych na cukrzycę niż u osób w tym samym wieku bez tego schorzenia. U pacjentów poniżej 65. roku życia cukrzyca wiązała się z 4-krotnie częstszym występowaniem niewydolności serca u mężczyzn i 8-krotnie częstszym u kobiet [10]. Aż u 12% chorych na cukrzycę typu 2 diagnozuje się niewydolność serca, a roczna zapadalność na tę chorobę wynosi około 3,3% [11]. Chorzy na cukrzycę stanowią ponad 1/3 wszystkich pacjentów z niewydolnością serca wymagających hospitalizacji. Odsetek chorych na cukrzycę wśród osób z ciężką niewydolnością serca (tj. klasa III i IV wg NYHA) jest jeszcze wyższy i wynosi 47–86% [12]. Częstość występowania cukrzycy wzrasta z wiekiem, a przyrost ten jest silniej zaznaczony u kobiet [13]. Modyfikacja stylu życia, w tym właściwy sposób odżywiania i odpowiedni poziom aktywności fizycznej, może prowadzić do redukcji częstości występowania cukrzycy typu 2 u kobiet [14], jednak jest ona w dużym stopniu niewystarczająca [15].

Istotnie różny jest wpływ hormonów płciowych na główne mechanizmy neurohormonalne odgrywające

rolę w patomechanizmie niewydolności serca [16]. Testosteron zwiększa aktywność reninową, podczas gdy estrogeny ją zmniejszają. Ponadto estrogeny hamująco wpływają na enzym konwertazy angiotensyny oraz zmniejszają liczbę receptorów AT₁ dla angiotensyny II. Ogólnie profil działania estrogenów jest podobny do działania inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II. Nie wiadomo, czy inne skutki oddziaływania estrogenów bądź wpływ progesteronu neutralizuje korzystne działania estrogenów. Dostępne obecnie dane pochodzące z dużych prób klinicznych wskazują na brak korzyści z suplementacji estrogenowej po menopauzie, a w niektórych aspektach dotyczących chorób sercowo-naczyniowych — wręcz działanie niekorzystne.

Rozpoznanie niewydolności serca

Prawidłowe rozpoznanie niewydolności serca wciąż pozostaje istotnym problemem klinicznym. Właściwą diagnozę istotnie rzadziej stawia się u kobiet niż u mężczyzn. Wśród osób wcześniej leczonych ambulatoryjnie z powodu niewydolności serca obiektywne badania pozwoliły na potwierdzenie niewydolności u 57% mężczyzn i jedynie u 14% kobiet [17]. Podobne wyniki uzyskano w grupie, w której lekarze rodzinni podejrzewali niewydolność serca — ostatecznie diagnozę udokumentowano u 41% mężczyzn i 17% kobiet [18]. Przyczyn tak wyraźnych rozbieżności może być wiele. U kobiet częściej występuje dysfunkcja rozkurczowa, są starsze od mężczyzn, częściej otyłe. Z dostępnych badań wiadomo także, że u kobiet rzadziej przeprowadza się badania diagnostyczne. W badaniu skandynawskim rozpoznanie niewydolności serca u kobiet tylko w 20% przypadków opierało się na echokardiografii [19].

W większości prac podkreśla się, że chociaż kobiety mają mniej upośledzoną funkcję lewej komory niż mężczyźni, skarżą się one na większe nasilenie objawów subiektywnych, a w badaniach dodatkowych stwierdza się większe zaawansowanie procesu chorobowego [20]. W badaniu SOLVD przeprowadzonym wśród chorych z obiektywnie potwierdzoną dysfunkcją skurczową lewej komory objawy duszności stwierdzono u 59% kobiet i 48% mężczyzn. Jedynie 6% kobiet w porównaniu z 12% mężczyzn zakwalifikowano do I klasy według klasyfikacji NYHA. Podobnie w badaniu fizykalnym u kobiet stwierdzano większą częstość występowania obrzęków (22% u kobiet i 15% u mężczyzn), trzeciego tonu (odpowiednio 17% i 11%) oraz podwyższonego ciśnienia żylnego (17% i 5%) [8].

Leczenie

W większości dużych randomizowanych badań klinicznych oceniających leczenie niewydolności serca uczestniczyli głównie mężczyźni w średnim wieku. Kobiety natomiast stanowiły 0–30% w większości z przedstawionych prób. Co gorsza odsetek ten się nie zmienia. W badaniach przeprowadzonych przez amerykański *National Heart, Lung and Blood Institute* jest on stały od lat 80. i wynosi średnio 26% [21]. Istotnie różna była także charakterystyka kliniczna kobiet i mężczyzn. Badania ograniczały się głównie do niewydolności skurczowej. Poniżej omówiono najważniejsze badania oceniające różne strategie terapeutyczne leczenia niewydolności serca, ze szczególnym uwzględnieniem wyników uzyskanych u kobiet.

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) to leki pierwszego rzutu w terapii niewydolności serca. Ich rola została ugruntowana w licznych badaniach klinicznych [22], w których wykazano, że inhibitory ACE zmniejszają śmiertelność u chorych z niewydolnością serca spowodowaną zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory, z bezobjawową dysfunkcją skurczową, po zawale serca oraz u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka bez zaburzeń kurczliwości.

Odsetek kobiet włączonych do największych badań oceniających inhibitory ACE wynosił niepełna 30%. W metaanalizie obejmującej 7105 pacjentów z niewydolnością serca leczonych inhibitorami ACE wykazano istotną redukcję śmiertelności całkowitej — 24% u mężczyzn i 21% u kobiet [22].

Analiza podgrup oceniająca wpływ płci na wyniki leczenia w ramach poszczególnych badań ujawniła jednak niepokojącą tendencję wskazującą na mniejsze korzyści z terapii u kobiet. W badaniu CONSENSUS I (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) [23] oceniano skuteczność stosowania enalaprilu w porównaniu z placebo u osób z zaawansowaną niewydolnością serca w IV klasie według klasyfikacji NYHA. U mężczyzn w ciągu 6 miesięcy obserwowano 51-procentową redukcję śmiertelności ($p < 0,0001$), podczas gdy u kobiet nie odnotowano istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu (6%, NS). W ramieniu badania SOLVD [24] obejmującym chorych z obniżoną LVEF i objawami niewydolności serca (SOLVD-*Treatment*) w wyniku leczenia inhibitorem ACE, enalaprelem, odnotowano redukcję ryzyka zgonu u mężczyzn o 11% i nieznamienną statystycznie redukcję u kobiet

o 14%. W drugiej części tego badania (SOLVD-*Prevention*) przeprowadzonej wśród chorych bez objawów z upośledzoną LVEF, terapia doprowadziła do istotnego zmniejszenia liczby hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, nie wpływając na ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych [25]. Późniejsze analizy wykazały redukcję śmiertelności u mężczyzn o 10% i 15-procentowy wzrost ryzyka zgonu u kobiet (u obu płci nieistotne statystycznie). Podobne zależności odnotowano w badaniu TRACE (*Trandolapril Cardiac Evaluation*) [26], w którym analizowano leczenie inhibitorem ACE, trandolaprelem, u chorych po zawale serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Śmiertelność zmniejszyła się o 21% u mężczyzn i o 10% u kobiet. W badaniu SAVE (*Survival And Ventricular Enlargement*) [27] oceniającym leczenie kaptoprelem u chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory po zawale serca obserwowano zmniejszenie śmiertelności u mężczyzn o 22% i u kobiet o 2% [28]. Celem badania SMILE (*Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*) [29] była ocena wpływu zofenoprilu na przeżycie pacjentów z zawałem ściany przedniej. W badaniu tym w grupie otrzymującej placebo ryzyko zgonu lub rozwoju ciężkiej niewydolności serca wynosiło 17% u kobiet, natomiast 8% u mężczyzn. W wyniku leczenia zofenoprelem odnotowano redukcję ryzyka zgonu lub wystąpienia ciężkiej niewydolności serca u mężczyzn o 41% i u kobiet o 30%. Efekty dożylnego leczenia aktywnym metabolitem enalaprilu (enalaprilatem) podawanym w ostrej fazie zawału serca sprawdzano w badaniu CONSENSUS II [30]. W próbie nie zaobserwowano korzyści z leczenia. Natomiast po raz kolejny stwierdzono różnice zależne od płci: śmiertelność u kobiet leczonych enalaprelem wzrosła w porównaniu z grupą stosującą placebo o 20%, podczas gdy u mężczyzn jedynie o 2,5%. Do badania Val-HeFT II (*Vasodilator-Heart Failure Trial*) [31] porównującego leczenie enalaprelem z terapią opartą na hydralazynie w połączeniu z nitratem w ogóle nie włączano kobiet. W badaniu ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) oceniającym leczenie małą i dużą dawką lizinoprilu uczestniczyło jedynie 21% kobiet. Stwierdzono w nim przewagę większej dawki lizinoprilu wyrażającą się zmniejszeniem ryzyka zgonu i hospitalizacji, przy czym redukcja była podobna u obu płci [32].

W przeprowadzonej przez Shekelle i wsp. [33] metaanalizie 6 badań oceniających leczenie inhibitorami ACE wykazano redukcję ryzyka zgonu o 24% u mężczyzn oraz o 16% u kobiet, przy czym różnica w efekcie działania pomiędzy płciami była istotna statystycznie ($p = 0,07$). Wykonano także analizę,

dzieląc badania na próby obejmujące leczenie objawowej niewydolności serca (CONSENSUS, SOLVD-*Treatment*, TRACE) lub terapię bezobjawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory (SAVE, SOLVD-*Prevention*, SMILE). U mężczyzn obserwowano korzyści z leczenia w obu ocenianych grupach. Wyniki wskazują na pozytywny wpływ terapii inhibitorami ACE u kobiet z objawową niewydolnością serca, chociaż są one mniejsze niż u mężczyzn (ryzyko zgonu: RR 0,90, 95% CI 0,78–1,05), natomiast u kobiet bez objawów niewydolności nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka zgonu (RR 0,96; 95% CI 0,75–1,22), podczas gdy u mężczyzn redukcja ta wyniosła 17%.

Są to niepokojące wyniki, ponieważ korzyści ze stosowania inhibitorów ACE nie obserwowano w grupie chorych z dysfunkcją skurczową po zawale serca — kobiety z tej grupy cechują się podobnym lub nawet gorszym rokowaniem niż mężczyźni. Wyjaśnieniem tego zjawiska mogą być obserwowane w badaniach eksperymentalnych zależne od płci różnice w przebudowie mięśnia sercowego po zawale serca. Jednym z efektów podawania inhibitorów ACE jest wpływ na włóknienie i przerost. Jeżeli u kobiet dochodzi do mniejszego przerostu mięśnia sercowego nieobjętego zawalem, to być może mniejszy jest substrat do hamowania aktywności ACE. Nie potwierdzono, czy obserwowane różnice związane z płcią wynikają ze zbyt małej liczby kobiet uczestniczących w badaniach, czy też odzwierciedlają rzeczywiste odmienności biologiczne.

U kobiet stosujących inhibitory ACE stwierdza się wyższą częstość takich działań niepożądanych, jak kaszel [34]. W badaniu SOLVD leczenie enalaprylem wiązało się z częstszym występowaniem kaszlu, wzrostu stężenia kreatyniny, zaburzeń smaku, wysypek skórnych oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

W świetle przedstawionych danych nie można odpowiedzieć na pytanie, czy rzeczywiście inhibitory ACE są mniej skuteczne u kobiet niż u mężczyzn. Nie zmienia to faktu, że zaleca się je w leczeniu niewydolności serca u wszystkich kobiet tolerujących terapię.

Antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II

U chorych z niewydolnością serca leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *antagonist receptor blocker*) istotnie hamują aktywację neurohormonalną, doprowadzają do zmniejszenia liczby hospitalizacji związanych z niewydolnością serca, korzystnie wpływają na przebudowę lewej

komory, a co najważniejsze przyczyniają się do redukcji umieralności i śmiertelności. W próbie Val-HeFT II, w której uczestniczyło 20% kobiet, stosowanie walsartanu redukowało śmiertelność w grupie chorych nieleczonych inhibitorem ACE i korzystnie wpływało na jakość życia wszystkich pacjentów [35]. W analizie podgrup nie wykazano istotnego wpływu płci na rokowanie, a obserwowana redukcja śmiertelności nie osiągnęła u kobiet istotności statystycznej. Także korzystny wpływ ARB w leczeniu niewydolności serca potwierdzono w badaniu CHARM (*Condesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*). W próbie tej odnotowano istotną, porównywalną u obu płci, redukcję śmiertelności w grupie 7601 osób (CHARM-*Overall* [36]) otrzymujących kandesartan w połączeniu ze standardową terapią niewydolności serca (CHARM-*Added* [37]), stosujących ARB w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE (CHARM-*Alternative* [38]) oraz u chorych z zachowaną funkcją skurczową lewej komory (CHARM-*Preserved* [39]). W części badania CHARM-*Added* uczestniczyło 21% kobiet, w CHARM-*Alternative* — 32%, natomiast w CHARM-*Preserved* — 40%, co może wskazywać, że trudniej znaleźć kobiety z ciężką niewydolnością serca nietolerujące tych leków oraz kobiety z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory. Natomiast w próbie ELITE II (*Losartan Heart Failure Survival Study*), do której włączono 30% kobiet, wykazano porównywalną skuteczność kaptoprilu oraz losartanu w leczeniu chorych z niewydolnością serca w II–IV klasie według klasyfikacji NYHA i LVEF mniejszą lub równą 40% — efekt ten nie zależał od płci [40].

Zahamowanie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) może mieć szczególne znaczenie u kobiet po menopauzie, gdzie efekty mediowane przez receptor AT₁ są prawdopodobnie wzmocnione w sytuacji obniżonego działania estrogenów. Dotyczy to nie tylko receptorów AT₁, ale całego układu RAA, którego aktywność hamują estrogeny u kobiet przed menopauzą, a efekt ten zanika po menopauzie [16]. Dodatkowo po menopauzie dochodzi do wzrostu stężenia krążących markerów zapalenia lub fibrynolizy, w tym białka C-reaktywnego, interleukiny-6 oraz inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) [41]. Antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II mogą odgrywać szczególną rolę u kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca, wynikającą z korzystnych działań na blokowanie receptora AT₁, stężenie PAI-1,

hamowanie stresu oksydacyjnego oraz mniejszej częstości działań niepożądanych [42].

Leki beta-adrenolityczne

Beta-adrenolityki są obecnie lekami o ugruntowanej pozycji w leczeniu niewydolności serca. Dane eksperymentalne wskazują na niższą gęstość receptorów beta-adrenergicznych w kardiomiocytach i niższą odpowiedź na isoproterenol, czego wynikiem jest mniejszy napływ wapnia do komórek po stymulacji beta-adrenergicznej u płci żeńskiej [43]. Także cykl miesięczny wpływa na odpowiedź receptorów beta-adrenergicznych [44]. Stwierdza się różnice w farmakokinetyce oraz farmakodynamice beta-adrenolityków pomiędzy kobietami i mężczyznami, czego efektem jest większa ekspozycja na lek u kobiet [45].

Tak jak w większości prób klinicznych dotyczących niewydolności serca, także w badaniach oceniających leczenie beta-adrenolitykami kobiety stanowiły mniejszość. Warto podkreślić, że w dwóch dużych próbach: badaniu MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) oraz badaniu COPENICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial*) [46] nie stwierdzono redukcji śmiertelności u kobiet. W badaniu MERIT-HF kobiety były jedyną podgrupą, w której nie wykazano korzyści ze stosowania metoprololu (zmniejszenie ryzyka: 0,92 u kobiet *vs.* 0,61 u mężczyzn). Jednak u kobiet odnotowano redukcję w zakresie pierwotnego złożonego punktu końcowego (śmiertelność całkowita i hospitalizacje z wszystkich przyczyn) o 29% ($p < 0,044$) [47]. Szczegółową analizę w zależności od płci przeprowadzono w badaniu CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*) [48]. W badaniu tym obejmującym 575 kobiety oraz 2132 mężczyzn, kobiety były starsze, cechowały się cięższą niewydolnością serca, rzadziej stosowały inhibitory ACE i kwas acetylosalicylowy oraz częściej niż u mężczyzn nie zdefiniowano u nich przyczyn niewydolności serca. Niezależnie od tego kobiety odniosły ewidentne korzyści z leczenia bisoprololem i odnotowano u nich wyższą nieskorygowaną redukcję śmiertelności całkowitej niż u mężczyzn. Analiza łączna trzech omawianych badań wykazała podobną redukcję śmiertelności całkowitej zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [49]. W metaanalizie badań COPENICUS, MERIT-HF, BEST oraz U.S. *Carvedilol* odnotowano porównywalną redukcję śmiertelności wynoszącą 37% u kobiet i 36% u mężczyzn [33].

Jedynym randomizowanym badaniem klinicznym porównującym dwa różne beta-adrenolityki

była próba COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*). W próbie tej, w której porównywano β_1 -selektywny winian metoprololu z nieselektywnym karwedilolem u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (LVEF $< 35\%$; NYHA II–IV), uczestniczyło 20% kobiet. Obserwowana w grupie przyjmującej metoprolol śmiertelność wynosiła 40% i była istotnie wyższa niż w grupie otrzymującej karwedilol (34%; $p = 0,0017$). Pomijając dyskusje wyjaśniające obserwowane różnice, należy podkreślić, że w grupie mężczyzn leczenie karwedilolem w porównaniu z terapią metoprololem przynosiło korzyści w postaci redukcji śmiertelności całkowitej o 20%, natomiast różnicy tej nie odnotowano u kobiet (redukcja o 3%, NS) [50].

Prezentowane sprzeczne wyniki dużych badań oceniających stosowanie beta-adrenolityków w leczeniu niewydolności serca wynikają najprawdopodobniej z niedostatecznej reprezentacji kobiet w tych próbach.

Digoksyna

Digoksyna to jeden z najstarszych preparatów stosowanych w leczeniu niewydolności serca. W 1997 roku ogłoszono wyniki badania DIG (*Digitalis Investigation Group*) oceniającego skuteczność stosowania digoksyny u chorych z niewydolnością serca w porównaniu z placebo u 6800 kobiet i mężczyzn z objawową zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym rytmem zatokowym, poddanych standardowej terapii: diuretyki i inhibitory ACE [51]. Osoby te przyjmowały digoksynę w średniej dawce 0,25 mg/dobę ($n = 3397$) lub placebo ($n = 3403$). W badaniu uczestniczyło 22% kobiet. U pacjentów stwierdzono upośledzoną czynność skurczową lewej komory (LVEF $< 45\%$; średnio około 28%). Większość osób (ok. 84%) zaliczono do II lub III klasy niewydolności serca według klasyfikacji NYHA. W 3-letnim okresie obserwacji digoksyna nie zmniejszała śmiertelności całkowitej, śmiertelności sercowo-naczyniowej ani śmiertelności z powodu niewydolności serca. W badaniu odnotowano natomiast redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca oraz ogólne zmniejszenie częstości hospitalizacji. W opublikowanej w 2002 roku analizie *post hoc* oceniano różnice pomiędzy grupą 5281 mężczyzn oraz 1519 kobiet uczestniczących w tym badaniu. Stwierdzono istotną różnicę (5,8%) pomiędzy płciami we wpływie digoksyny na całkowite ryzyko zgonu (p dla interakcji 0,034). W analizie wieloczynnikowej leczenie digoksyną u kobiet wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z placebo, podczas gdy nie obserwowano takiej zależności u mężczyzn.

Terapia digoksyną w grupie kobiet wiązała się również z mniejszą redukcją wskaźnika hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca niż w grupie mężczyzn. W podsumowaniu stwierdzono, że działanie digoksyny u chorych z niewydolnością serca i obniżoną LVEF zależy od płci i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością u kobiet [52]. Jako przyczyny obserwowanych różnic podaje się zależność efektu działania od osoczowego stężenia digoksyny, a także możliwy związek z hormonalną terapią zastępczą. Przy braku prawidłowo zaplanowanych randomizowanych badań prospektywnych należy obecnie dokładnie rozważyć stosowanie digoksyny u kobiet z niewydolnością serca, jeżeli nie jest ona szczególnie wskazana.

Antagoniści aldosteronu

Antagonistów aldosteronu należy głównie rozpatrywać jako leki wpływające na układ RAA, a nie jako preparaty moczopędne. Zalecenia dotyczące stosowania nieselektywnego antagonisty receptorów aldosteronu — spironolaktonu — w niewydolności serca opierają się na wynikach badania RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) [53], w którym lek ten podawano w dawce od 25 mg co drugi dzień do 50 mg raz dziennie. W próbie tej, w której uczestniczyli chorzy z II–III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA (w tym 22% kobiet), nie stwierdzono zależnych od płci różnic skuteczności leczenia.

Przydatność selektywnego antagonisty receptorów aldosteronu — eplerenonu — w leczeniu niewydolności serca potwierdzono w badaniu EPHE-SUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) [54]. Próba ta objęła łącznie 6642 chorych (29% kobiet), w 3–14 dni po zawale serca z dysfunkcją lewej komory (LVEF < 40%; średnio 33%) i cechami niewydolności lewokomorowej w badaniu klinicznym lub radiologicznym. Wykazano, że dodanie eplerenonu do optymalnej terapii niewydolności serca zmniejsza śmiertelność i częstość hospitalizacji. U kobiet i mężczyzn uzyskano podobne wyniki. Podkreślenia wymaga fakt, iż stosowanie eplerenonu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem występowania działań niepożądanych dotyczących układu płciowego (np. ginekomastia lub impotencja), obserwowanych w trakcie leczenia nieselektywnymi antagonistami receptorów aldosteronu. W grupie otrzymującej eplerenon stwierdzono natomiast wyższe ryzyko istotnej hiperkaliemii, co oznacza, podobnie jak przy stosowaniu spironolaktonu, konieczność monitorowania stężenia potasu w czasie leczenia, zwłaszcza u pacjentów ze zmniejszeniem

klirensu kreatyniny, u osób starszych, chorych na cukrzycę oraz wykluczenia z leczenia badanych z jawną niewydolnością nerek.

Diuretyki

Diuretyki są lekami częściej stosowanymi u kobiet, chociaż wywołują one u nich więcej działań niepożądanych niż u mężczyzn. Podczas leczenia diuretykami u kobiet częściej obserwuje się hiponatremię oraz hipokaliemię [55]. Rolę diuretyków w terapii nadciśnienia tętniczego szczególnie podkreślono po opublikowaniu wyników badania ALLHAT [56]. Niestety dotychczas nie opublikowano analiz tego badania w zależności od płci. Wyniki badania wskazują jednak, że kobiety są leczone mniej intensywnie, mniej kobiet osiągnęło cele terapii nadciśnienia tętniczego, częściej stosowano u nich monoterapię i rzadziej zwiększano dawki leków [57].

Terapia resynchronizująca

Wykazano, że u chorych z obniżoną LVEF i zaburzeniami synchronii skurczu (szerokość zespołów QRS ≥ 120 ms), u których mimo optymalnego leczenia farmakologicznego utrzymują się objawy niewydolności (III–IV klasa wg klasyfikacji NYHA), dwukomorowa stymulacja resynchronizująca zmniejsza objawy kliniczne, poprawia wydolność fizyczną i ogranicza częstość hospitalizacji, a co najważniejsze redukuje śmiertelność [58–61]. Podobnie jak w omawianych dotychczas badaniach, w próbach oceniających przydatność terapii resynchronizującej udział kobiet nie przekraczał 30%. W metaanalizie obejmującej 5 badań (CARE-HF, COMPANION, MIRACLE, MUSTIC oraz MUSTIC AF) porównujących terapię resynchronizującą z optymalnym leczeniem farmakologicznym wykazano redukcję śmiertelności całkowitej (29%) oraz zmniejszenie ryzyka zgonu w wyniku pogorszenia niewydolności serca (38%). W analizie tej nie uwzględniono jednak oceny w podgrupach, nie znany jest więc wpływ tego leczenia w zależności od płci [62]. Analizując poszczególne badania, można stwierdzić, że korzyści z terapii mogą być porównywalne u kobiet i mężczyzn. W próbie CARE-HF, do której włączono pacjentów należących do III lub IV klasy według klasyfikacji NYHA z LVEF mniejszą lub równą 35% i zaburzeniami synchronizacji zaobserwowano podobną redukcję ryzyka zgonu lub hospitalizacji wynoszącą 38% u mężczyzn i 36% u kobiet [63].

Implantowane kardiowertery-defibrylatory

W przypadku zatrzymania krążenia oraz złej tolerancji lub powodującej upośledzenie funkcji

skurczowej utrwalonego częstoskurczu komorowego, implantowane kardiowertery-defibrylatory (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) bardzo skutecznie przerywają kolejne napady takich zaburzeń rytmu za pomocą stymulacji antyarytmicznej albo impulsu defibrylującego z synchronizacją lub bez niej. Efektem jest zmniejszenie śmiertelności i częstości ponownych hospitalizacji. W trzech badaniach analizujących przydatność ICD w prewencji wtórnej (AVID, *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator*, CASH, *Cardiac Arrest Study Hamburg* oraz CIDS, *Canadian Implantable Defibrillator Study*) uczestniczyło mniej niż 20% kobiet. Wszczepienie ICD wiązało się z redukcją ryzyka zgonu (28%) oraz zmniejszeniem ryzyka śmierci z przyczyn arytmicznych (50%) [64].

Podstawy do zalecenia implantacji ICD w celu zmniejszenia ryzyka nagłej śmierci istnieją także u wybranych chorych z LVEF poniżej 30–35% przy uprzednim stosowaniu optymalnego leczenia farmakologicznego, w tym inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny, leków beta-adrenolitycznych i antagonistów receptora aldosteronu według odpowiednich wskazań, nie wcześniej jednak niż po 40 dniach od zawału serca. W pierwszym oceniającym to zagadnienie badaniu MADIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) [65] uczestniczyło jedynie 8% kobiet. Nie stwierdzono w nim wpływu płci na skuteczność ICD. W badaniu SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death In Heart Failure Trial*) grupę 2521 chorych, w tym 588 kobiet (23%), z niewydolnością serca i LVEF mniejszą lub równą 35% przydzielono do podgrupy otrzymującej placebo lub amiodaron bądź do podgrupy z ICD z jedną elektrodą. W okresie 45,5-miesięcznej (mediana) obserwacji odległej terapia za pomocą ICD istotnie statystycznie zmniejszyła umieralność o 23% (HR 0,77; 97,5% CI 0,62–0,96). Analizując wyniki badania w zależności od płci, odnotowano redukcję ryzyka zgonu o 27% u mężczyzn (HR 0,73; 97,5% CI 0,57–0,93) i tylko o 4% u kobiet (HR 0,96; 97,5% CI 0,58–1,61) [66]. W kilku niedawno przeprowadzonych metaanalizach oszacowano wpływ wszczepienia ICD na całkowitą śmiertelność osób z obniżoną frakcją wyrzutową i objawami niewydolności serca poddanych optymalnej farmakoterapii. W jednej z nich, obejmującej 10 badań w prewencji pierwotnej, stwierdzono, że wszczepienie ICD zapewnia bezwzględna redukcję śmiertelności wynoszącą 7,9% [67]. W kolejnej metaanalizie przeprowadzonej przez Desai i wsp. [68] odnotowano 31-procentową redukcję ryzyka zgonu u chorych z kardiomiopatią nieniedokrwienną. W obu omawianych analizach nie dokonano porównań w zależności od płci.

U pacjentów z objawami ciężkiej niewydolności serca w III–IV klasie według NYHA, z LVEF mniejszą lub równą 35% i czasem trwania QRS co najmniej 120 ms można rozważyć wszczepienie ICD pozwalającego na dwukomorową stymulację resynchronizującą (CRT-D, *cardiac resynchronisation therapy*). Jest to populacja badania COMPANION (*COMparison of Medical Therapy, Pacing, AND Defibrillation in Heart Failure*), w którym uczestniczyło 31% kobiet. Wykazano, że wszczepienie CRT-D zmniejsza umieralność i chorobowość [60]. Dostępne dane wskazują jednak, że obserwowana redukcja śmiertelności nie osiągnęła u kobiet istotności statystycznej. Pod względem redukcji umieralności zastosowanie CRT-D nie okazało się bardziej skuteczne niż samej CRT i dlatego najprawdopodobniej zastosowanie urządzeń CRT-D należy ograniczyć do przypadków, w których mimo leczenia farmakologicznego i stymulacji resynchronizującej ryzyko nagłego zgonu pozostaje bardzo wysokie.

Trening fizyczny

Trening fizyczny to uznana, uzupełniająca metoda w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Udowodniono, że regularny, kontrolowany trening poprawia tolerancję wysiłku fizycznego, zmniejsza nasilenie objawów choroby, poprawia wydolność układu krążenia i jakość życia, korzystnie wpływa na profil neurohormonalny oraz najprawdopodobniej na funkcję i morfologię lewej komory [69]. W 1999 roku przedstawiono wyniki pierwszego randomizowanego badania, w którym wykazano poprawę przeżywalności u pacjentów z niewydolnością serca poddanych treningowi fizycznemu. W grupie trenowanej odnotowano 63-procentowe zmniejszenie śmiertelności sercowej oraz 71-procentową redukcję hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w porównaniu z grupą nie stosującą treningu [70]. W metaanalizie przeprowadzonej przez grupę COCHRANE oceniano 29 badań, w których uczestniczyło łącznie 1126 chorych ze stabilną niewydolnością serca w II lub III klasie czynnościowej według klasyfikacji NYHA. Autorzy stwierdzili, że w krótkim okresie trening fizyczny korzystnie wpływa na wydolność fizyczną oraz jakość życia pacjentów. Na podstawie dostępnych danych jednak nie można było określić rzeczywistego wpływu programów treningowych na śmiertelność chorych [71]. Z kolei metaanaliza ExTraMATCH obejmująca 801 badanych (12% kobiet) obserwowanych średnio przez 705 dni wykazała, że trening fizyczny zapewnia 35-procentową redukcję śmiertelności całkowitej [72]. W większości analizowanych badań uczestniczyła jedynie ograniczona liczba kobiet lub nie

włączano ich w ogóle, zatem prezentowane wyniki ograniczają się przede wszystkim do mężczyzn [71]. Istnieją tylko ograniczone dane oceniające wpływ treningu u kobiet. W badaniu Tyni-Lenne i wsp. [73] obejmującym jedynie 12 kobiet i 12 mężczyzn trenowanych przez 8 tygodni, stwierdzono porównywalny wpływ treningu na wydolność wysiłkową, funkcję mięśni szkieletowych oraz jakość życia u badanych. Udział w odpowiednio prowadzonych programach treningowych zaleca się obecnie wszystkim chorym z wyrównaną, przewlekłą niewydolnością serca, będących w II i III klasie według klasyfikacji NYHA.

Rozkurczowa niewydolność serca

Niewydolność serca przyjmuje różne postacie kliniczne. Zwykle współistnieje z upośledzeniem funkcji rozkurczowej i skurczowej lewej komory. We wcześniejszych badaniach diagnoza i leczenie niewydolności serca koncentrowały się na dysfunkcji skurczowej. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się rozkurczowej niewydolności serca (tzn. występowania objawów niewydolności serca przy zachowanej funkcji skurczowej lewej komory, najczęściej zdefiniowanej jako $LVEF > 45\%$) [74]. W badaniach echokardiograficznych [75] wykazano ciągłą progresję dysfunkcji lewej komory — od bezobjawowego upośledzenia funkcji rozkurczowej, przez objawową rozkurczową niewydolność serca, aż do objawów wynikających głównie ze znacznego zmniejszenia funkcji skurczowej. Rozkurczowa niewydolność serca występuje często. W badaniach IMPROVEMENT [76] oraz *Euro Heart Failure Survey* [77] u połowy wszystkich badanych z powodu objawów niewydolności serca stwierdzono prawidłową czynność skurczową lewej komory. Niewydolność rozkurczowa występuje częściej u kobiet, w starszym wieku, u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz osób otyłych. Ponieważ niewydolność serca u pacjentów z zachowaną funkcją skurczową lewej komory wiąże się z 4-krotnie większą śmiertelnością niż u osób zdrowych [78], należy położyć szczególny nacisk na jej rozpoznawanie i leczenie.

Przyczyny częstszego występowania rozkurczowej niewydolności serca u kobiet nie są jasne. W analizie obejmującej 19 710 chorych z niewydolnością serca w wieku powyżej 65 lat u 35% zaobserwowano zachowaną funkcję skurczową lewej komory, z czego 79% stanowiły kobiety [79]. Sugeruje się tu rolę związanych z wiekiem zmian w strukturze i funkcji lewej komory. Znaczenie mogą mieć także obserwowane w mięśniu sercowym

u starszych kobiet: obniżona gęstość receptorów beta-adrenergicznych i ich zmniejszona odpowiedź inotropowa, zwiększone stężenie angiotensynogenu, podwyższona aktywność enzymu konwertazy angiotensyny oraz ekspresja receptorów AT_1 dla angiotensyny II, jak również zwiększona zawartość kolagenu. Tak jak w przypadku skurczowej niewydolności serca, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze są dwoma najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju rozkurczowej niewydolności serca u kobiet.

Leczenia rozkurczowej niewydolności serca nie można jeszcze opierać na dużych próbach klinicznych. W badaniach doświadczalnych wykazano, że zarówno inhibitory ACE, jak i antagoniści receptora AT_1 dla angiotensyny II poprawiają czynność rozkurczową lewej komory. Terapia z zastosowaniem antagonisty receptora AT_1 dla angiotensyny II, losartanu, poprawia wydolność wysiłkową oraz odpowiedź ciśnieniową na wysiłek fizyczny u pacjentów z rozkurczową niewydolnością serca [80]. Obniżenie ciśnienia tętniczego u tych chorych wiąże się z poprawą funkcji rozkurczowej lewej komory. Zahamowanie układu RAA także korzystnie wpływa na syntezę kolagenu, co może odgrywać istotną rolę w leczeniu zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej niewydolności serca.

Niewydolność serca ze względu na rozpowszechnienie oraz niekorzystne rokowanie stanowi coraz większy problem kliniczny, epidemiologiczny i ekonomiczny. Istnieje wiele różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami zarówno w etiologii, patogenezie, przebiegu, jak i leczeniu tego schorzenia. Nie do końca jest jasne, czy wynikają one z rzeczywistych odrębności płciowych, czy są jedynie wynikiem niedostatecznej reprezentacji kobiet w większości badań nad niewydolnością serca. Faktem jest, że spotykane w codziennej praktyce kobiety z niewydolnością serca istotnie różnią się od populacji ocenianej w większości badań klinicznych, co szczególnie dotyczy kobiet z dysfunkcją rozkurczową lewej komory. Wskazuje to kierunki dalszych badań, których celem powinno być wyjaśnienie potencjalnych różnic pomiędzy płciami oraz weryfikacja przydatności poszczególnych metod leczenia w grupie kobiet.

Piśmiennictwo

1. Cleland J.G., Gemmell I., Khand A., Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur. J. Heart Fail.* 1999; 1: 229–241.
2. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 6A–13A.

3. McDonagh T.A., Morrison C.E., Lawrence A. i wsp. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829–833.
4. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J. i wsp. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 421–428.
5. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
6. Mehta N.J., Mehta R.N., Khan I.A. Peripartum cardiomyopathy: clinical and therapeutic aspects. *Angiology* 2001; 52: 759–762.
7. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. i wsp. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562.
8. Johnstone D., Limacher M., Rousseau M. i wsp. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 894–900.
9. Gueyffier F., Boutitie F., Boissel J.P. i wsp. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 761–767.
10. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
11. Aronow W.S., Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999; 115: 867–868.
12. Reis S.E., Holubkov R., Edmundowicz D. i wsp. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 733–738.
13. Tuomilehto J., Korhonen H.J., Kartovaara L. i wsp. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the middle-aged population of three areas in Finland. *Int. J. Epidemiol.* 1991; 20: 1010–1017.
14. Hu F.B., Stampfer M.J., Solomon C. i wsp. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 96–105.
15. Stampfer M.J., Hu F.B., Manson J.E. i wsp. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 16–22.
16. Fischer M., Baessler A., Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 672–677.
17. Remes J., Miettinen H., Reunanen A., Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur. Heart J.* 1991; 12: 315–321.
18. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A. i wsp. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–1353.
19. Agvall B., Dahlstrom U. Patients in primary health care diagnosed and treated as heart failure, with special reference to gender differences. *Scand. J. Prim. Health Care* 2001; 19: 14–19.
20. Vaccarino V., Chen Y.T., Wang Y. i wsp. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. *Am. Heart J.* 1999; 138: 835–842.
21. Harris D.J., Douglas P.S. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 475–480.
22. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450–1456.
23. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
24. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
25. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 685–691.
26. Kober L., Torp-Pedersen C. Clinical characteristics and mortality of patients screened for entry into the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 1–5.
27. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669–677.
28. Moye L.A., Pfeffer M.A., Wun C.C. i wsp. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. *Survival and Ventricular Enlargement Study. Eur. Heart J.* 1994; 15 (supl. B): 2–8, 26–30.
29. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 80–85.

30. Swedberg K., Held P., Kjeksus J. i wsp. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 678–684.
31. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. i wsp. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 303–310.
32. Ryden L., Armstrong P.W., Cleland J.G. i wsp. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1967–1978.
33. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. i wsp. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1529–1538.
34. Mackay F.J., Pearce G.L., Mann R.D. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47: 111–114.
35. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
36. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
37. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
38. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
39. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
40. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
41. Pradhan A.D., Manson J.E., Rossouw J.E. i wsp. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980–987.
42. Sironi L., Calvio A.M., Arnaboldi L. i wsp. Effect of valsartan on angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 biosynthesis in arterial smooth muscle cells. *Hypertension* 2001; 37: 961–966.
43. Vizgirda V.M., Wahler G.M., Sondgeroth K.L. i wsp. Mechanisms of sex differences in rat cardiac myocyte response to beta-adrenergic stimulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 282: H256–H263.
44. Mills P.J., Ziegler M.G., Nelesen R.A., Kennedy B.P. The effects of the menstrual cycle, race, and gender on adrenergic receptors and agonists. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 99–104.
45. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H. i wsp. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 594–601.
46. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. i wsp. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1349–1355.
47. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
48. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375–380.
49. Ghali J.K., Pina I.L., Gottlieb S.S. i wsp. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585–1591.
50. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
51. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 525–533.
52. Rathore S.S., Wang Y., Krumholz H.M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1403–1411.
53. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.

54. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
55. Gasse C., Hense H.W., Stieber J. i wsp. Factors associated with differences in antihypertensive drug treatment: results from the MONICA Augsburg Population Surveys 1989/90 and 1994/95. *Soz Präventivmed.* 2002; 47: 128–142.
56. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
57. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. i wsp. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2002; 4: 393–404.
58. Linde C., Leclercq C., Rex S. i wsp. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 111–118.
59. Abraham W.T., Fisher W.G., Smith A.L. i wsp. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1845–1853.
60. Bristow M.R., Saxon L.A., Boehmer J. i wsp. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2140–2150.
61. Bradley D.J., Bradley E.A., Baughman K.L. i wsp. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730–740.
62. Rivero-Ayerza M., Theuns D.A., Garcia-Garcia H.M. i wsp. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2682–2688.
63. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. i wsp. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1539–1549.
64. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R. i wsp. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 2071–2078.
65. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S. i wsp. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1933–1940.
66. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. i wsp. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225–237.
67. Nanthakumar K., Epstein A.E., Kay G.N. i wsp. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2166–2172.
68. Desai A.S., Fang J.C., Maisel W.H., Baughman K.L. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874–2879.
69. Tavazzi L., Giannuzzi P. Physical training as a therapeutic measure in chronic heart failure: time for recommendations. *Heart* 2001; 86: 7–11.
70. Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173–1182.
71. Rees K., Taylor R.S., Singh S. i wsp. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004: CD003331.
72. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P., Coats A.J. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.
73. Tyni-Lenne R., Gordon A., Europe E. i wsp. Exercise-based rehabilitation improves skeletal muscle capacity, exercise tolerance, and quality of life in both women and men with chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 1998; 4: 9–17.
74. Chatterjee K. Primary diastolic heart failure. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2002; 11: 178–187; quiz 188–189.
75. Yu C.-M., Lin H., Yang H. i wsp. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1195–1201.
76. Cleland J.G., Cohen-Solal A., Aguilar J.C. i wsp. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631–1639.
77. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. i wsp. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on

- the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 442–463.
78. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. i wsp. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1948–1955.
79. Masoudi F.A., Havranek E.P., Smith G. i wsp. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 217–223.
80. Warner J.G., Jr., Metzger D.C., Kitzman D.W. i wsp. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 1567–1572.